

Le Syndrome de Prader-Labhart-Willi

(A propos d'une observation)

THESE

PRESENTÉE A LA

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 Juin 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jeanne DUVAL

née le 23 Juillet 1934 à CHENEX (Hte-Savoie)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, cours Gambetta, 32 - LYON

1965

Le Syndrome
de
Prader - Labhart - Willi
(*A propos d'une observation*)

Le Syndrome de Prader-Labhart-Willi

(A propos d'une observation)

THESE

PRESENTEE A LA

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 23 Juin 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jeanne DUVAL

née le 23 Juillet 1934 à CHENEX (Hte-Savoie)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, cours Gambetta, 32 - LYON

1965

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire	M. J. LEPINE Membre de l'Institut
Doyen Honoraire	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
Doyen	M. J.-F. CIER
Assesseur	M. M. LEVRAT
Assesseur	M. L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LEIPNE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

Clinique Urologique	MM. CIBERT
Physique Biologique	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT
Clinique médicale C	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSELME
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY
Pharmacie galénique	REVOL
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du travail	BOURRET
Clinique médicale A	LEVRAT
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER
Botanique et cryptogamie	NETIEN
Clinique chirurgicale C	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON
Médecine légale et déontologie	ROCHE
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologie	PAUFIQUE
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS
Clinique de pneumo-phtisiologie	BRUN
Clinique traumatologie des membres	CREYSSSEL
Clinique carcinologique	DARGENT
Anatomie pathologique	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul
Anatomie	LATARIET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Clinique médicale D	GIRARD Marcel
Pathologie médicale	VACHON
Physio-Pathologie des voies respiratoires	GALY
Radiologie	PAPILLON
Clinique médicale Infantile et hygiène du premier âge	JEUNE
Thérapeutique	GONIN
Bactériologie	MONNET
Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON
Physiologie B	CHATONNET
Clinique endocrinologique	GUINET
Clinique de chirurgie orthopédique	TRILLAT
Clinique stomatologique	FREIDEL
Clinique de chirurgie et d'orthopédie Infantiles	MARION Joseph
Matière médicale et législation pharmaceutique	DORCHE
Histologie et embryologie	DUMONT Louis
Chimie	PERROT
Physiologie	CIER J.-F.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	PERRIN J.
Clinique de Chirurgie Cardiaque	MICHAUD Pierre
Clinique médicale infantile	SARROUY Charles
Clinique gynécologique	MATHIEU
Biologie médicale et pharmacodynamie	FAUCON
Clinique des maladies infectieuses	X....
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	X....

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER
Bactériologie	BERTOYE
Neuro-chirurgie	MENSUY
Chimie générale pharmaceutique	COLLET
Hygiène et Climatologie	LACROIX
Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS
Neuro-chirurgie	LECUIRE
Médecine générale	REVOL
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD
Pharmacie chimique et Pharmacologie	CIER André
Médecine générale	PONT Maurice
Médecine générale	TRAEGER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN
Anatomie pathologique	FEROLDI
Physique biologique	MORET
Botanique et cryptogamie	ODDOUX
Chimie analytique	de SOLLIERS
Médecine générale	DESPIERRE
Parasitologie	GARIN
Médecine du Travail	TOLOT

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Chimie biologique	MM. CREYSSEL Roger
Hygiène	THIVOLET
Electro-Radiologie	PINET
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT
Chirurgie générale	DESCOTES
Pathologie expérimentale	JOUVET
Physique biologique	PEYRIN
Anatomie pathologique	TOMMASI
Electro-radiologie	BUFFARD
Médecine générale et thérapeutique	LEJEUNE
Stomatologie	de MOURGUES François
Maladies infectieuses	NAUSSAC
Chirurgie générale	REBOUILLAT
Pédiatrie	ROMAGNY
Médecine générale	DELAHAYE J.-P.
Anesthésiologie	DELEUZE R.
Electroradiologie diagnostic et thérapeutique	GIRAUD M.
Anesthésiologie	MICHEL
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS
Chirurgie générale	MICHOULIER
Dermatologie	COLOMB
Médecine générale	LAMBERT
Médecine générale	FRIES
Pédiatrie	GILLY
Médecine générale	ROBERT
Anatomie	BOUCHET
Pédiatrie	BETHENOD
Immunologie, sérologie, hématologie	GERMAIN
Pneumo-phthisiologie	KALB
Pédiatrie	LARBRE
Chirurgie générale	SOUSTELLE
Chirurgie générale	VIALA
Bactériologie, parasitologie, virologie	VINCENT
Médecine légale	COLIN

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Hématologie	FAVRE-GILLY
Histologie et embryologie	GIROD
Chimie biologique	GRAS
Chimie analytique	MALLEIN
Hygiène	RIFFAT
Physiologie	FLANDROIS
Bactériologie	VIALLIFF-RAYNARD
Pharmacie galénique	ROLLET

AGREGES EN EXERCICE

Ophtalmologie	BONAMOUR
Chirurgie générale	de MOURGUES Georges
Médecine générale	DEVIC
Obstétrique	DUMONT Martial
Urologie	DURAND
Chirurgie générale	FRANCILLON
Chirurgie générale	SAUBIER
Neuro-Psychiatrie	SCHOTT
Neuro-chirurgie	ALLEGRE
Electro-Radiologie	CHASSARD
Orthopédie	FAYSSÉ
Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD
Médecine générale	GARDE
Ophtalmologie	HUGONNIER
Chirurgie générale	MARET
Médecine générale	MORNEX
Médecine générale	NORMAND
Médecine générale	PERRIN André
Stomatologie	DUMAS
Obstétrique	GARMIER
Médecine générale	NOEL
Orthopédie	SCHNEPP
Médecine générale	MOUNIER-KUHN

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. le Professeur JEUNE
Assesseurs : MM. les Professeurs : SOHIER
LARBRE
BETHENOD

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur JEUNE

Ses travaux suscitent notre admiration.

Nous lui devons notre reconnaissance pour le soin apporté à l'enseignement, et l'aide qui nous est ainsi accordée dans nos études.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de bien vouloir présider à la soutenance de cette thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A nos Juges :

Monsieur le Professeur SOHIER

Nous avons eu la chance de suivre son enseignement, d'en apprécier la haute valeur scientifique et l'exigence.

La bienveillance qu'il nous a manifestée nous est un encouragement.

Il a accepté avec beaucoup de bonté d'être notre juge.

Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé LARBRE

Il nous a donné le sujet de ce travail.

Sa présence rayonnante lui assure le respectueux attachement de ses élèves.

Nous avons bénéficié durant ces années de ses hautes qualités intellectuelles mises au service d'autrui, de son enseignement clair, de sa bonté pour tous ceux qui l'entourent.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé BETHENOD

Il enseigne avec précision et toujours une bienveillante amabilité.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être notre juge et l'assurons de notre sincère gratitude.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MES PARENTS

A MES FRERES ET SŒURS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Docteur LACOUR

A Monsieur le Docteur SOURD

Avec notre respectueuse gratitude.

A Madame le Docteur FREYCON

Qui nous a aidé de ses conseils avec tant
de gentillesse, dans la réalisation de ce travail.

INTRODUCTION

En 1956, H. WILLI, A. PRADER, A. LABHART, décrivent un nouveau syndrome, associant une obésité, un retard statural, un déficit mental avec hypotonie musculaire, un hypogonadisme. En présence de nouveaux cas, ils y ajoutent, en 1961, des troubles de la régulation glycémique dans le sens diabète sucré.

Dès 1961, B.M. LAURANCE rapporte des cas semblables, puis P. ROYER, E.M. BUHLER, H.G. DUNN, H. FORSSMAN.

Nous avons eu dans le service du Docteur LARBRE, l'occasion d'observer un enfant représentant une nouvelle illustration de cette affection. L'objet de ce travail est d'en rapporter l'observation et de reprendre la description du syndrome argumenté sur l'étude des 33 cas que nous avons pu trouver dans la littérature.

CHAPITRE I

LES OBSERVATIONS

1) OBSERVATION PERSONNELLE

Pierre M., (Observation n° 424) est adressé dans le service du Docteur LARBRE, à l'Hôpital Debrousse le 21 Février 1964 pour « un diabète sucré chez un encéphalopathe ».

Les parents, non consanguins, sont en bonne santé. On ne note, dans les antécédents familiaux, ni diabète, ni obésité, ni syndrome malformatif, ni désordre neurologique. L'âge de la mère, à la naissance de l'enfant, était de 39 ans, du père 41 ans. C'est le quatrième enfant d'une fratrie de cinq. Au moment de l'hospitalisation, ses frères et sœurs sont tous en bonne santé, leur développement est en tout point normal. Ils ont respectivement :

l'ainé, un garçon,	15 ans,
le 2ème, une fille,	13 ans,
le 3ème, une fille,	11 ans,
le 4ème, Pierre, malade,	3 ans 1/2,
le 5ème, un garçon,	18 mois.

Pierre est né le 2 Juin 1960. La grossesse a été normale. L'accouchement a eu lieu à 8 mois et demi. Le poids de naissance était de 3 kgs. A la naissance, il présente un court épisode de cyanose, nécessitant ni oxygène, ni réanimation. Il a été nourri d'emblée au lait artificiel. Nourrisson, il a présenté des difficultés d'alimentation, la succion était difficile, ses cris très faibles. Vers l'âge de 3 mois ces troubles ont été assez importants et le médecin de famille a été consulté. Ces troubles se sont ensuite un peu améliorés. On sait que la première éruption dentaire s'est faite vers l'âge de 6 mois qu'il a présenté quelques poussées d'eczéma et qu'à l'âge de 15 mois, la taille de l'enfant était de 79,5 cms, son poids 10,800 kgs. A 21 mois, on a noté un grand retard psycho-moteur. Il ne marche pas, ne prononce ni mots, ni syllabes. Sa taille est de 83 cm., son poids 12 kgs. F.O. et radiographie du crâne sont normaux. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines. A l'âge de 2 ans, il est hospitalisé pour une laryngite diphtérique. Enfin à 26 mois à l'occasion d'une polyurie-polydypsie, on découvre un diabète sucré. Ce diabète évolue donc depuis 16 mois lorsque l'enfant est hospitalisé dans le service, le 21 février 1964. Il a 3 ans et 8 mois. On note quatre ordres de signes :

1) L'enfant frappe par sa *morphologie particulière*, intéressant la stature, la répartition du pannicule adipeux, le faciès et les phanères.

a) - La taille de l'enfant est à peu près normale (96 cms) les rapports des
SI
différents segments du corps ne sont pas modifiés ($\frac{SI}{SS} = 0,77$) mais on remarque
SS
l'acromicrie nette portant sur les mains et les pieds.

b) - Le poids de l'enfant n'est pas notablement augmenté (16 kg 300) mais il existe une adiposité sous-cutanée importante, à prédominance fessière, qui lui confère un aspect gynoïde.

c) - Le faciès a des traits grossiers avec lèvres épaisses et entrouvertes en permanence ; les yeux sont couleur gris souris ; la peau est rugueuse et épaisse ; les ongles sont concaves, striés et sans lunules , les cheveux sont secs et clairsemés ; les dents sont dystrophiques et deux incisives inférieures sont absentes.

d) - Enfin l'enfant présente une petite fossette coccygienne sans fistule et une tache café au lait dans la fosse iliaque droite.

Les radiographies du squelette sont normales avec un âge osseux correspondant à son âge chronologique.

2) - L'examen clinique permet la constatation d'une *verge de faible dimension* et d'une *ectopie testiculaire droite* avec testicule non perçu.

3) Le *retard psycho-intellectuel* et moteur est évident. A plus de 3 ans et demi, la marche est encore imparfaite, l'enfant ne parle pratiquement pas, son cri est encore très faible. Il ne répond pas aux ordres simples. La propreté diurne et nocturne n'est pas encore acquise. Son quotient intellectuel est abaissé à 35 % (Dr MAER). L'examen neurologique ne relève cependant qu'une *hypotonie musculaire* discrète avec affaiblissement bilatéral des voûtes plantaires et conservation des réflexes tendineux. Mais les parents précisent que cette hypotonie était beaucoup plus importante dans la première année de la vie et la mère admet, (interrogatoire rétrospectif et orienté) que, in utero, l'enfant « bougeait » moins que ses frères et sœurs. Parmi les examens pratiqués, nous retenons la négativité des explorations oculaires (F.O. lampe à fente) le caractère normal de l'électromyogramme, et la discrétion des anomalies de l'électroencéphalogramme (« tracé assez mal organisé pour l'âge de l'enfant, sans autres anomalies »).

4) Le *diabète sucré*. Dépisté à l'âge de 26 mois à l'occasion d'un polyurie et d'une polydypsie, le diabète sucré a, depuis son installation une intensité modérée. Lors de son hospitalisation, l'enfant reçoit 19 unités d'I P Z, 13 unités d'I.O. et la glycosurie est à 12 grammes par jour. On l'équilibre assez facilement 5 à 13 unités d'I.O. et 16 unités d'I P Z. Si l'adjonctoin de Tolbutamide permet de diminuer la dose d'insuline à 12 unités d' I P Z par jour sans avoir de glycosurie importante, il est impossible de supprimer l'insuline. L'essai en a été fait 48 heures, en montant la dose de Tolbutamide à 2 grammes mais l'acétonurie est apparue et la glycosurie a fortement augmenté à plus de 80 grammes par 24 heures. La réserve alcaline sanguine est cependant restée normale. On a repris l'insulinothérapie et l'enfant va bien.

Les très nombreux examens biologiques pratiqués chez notre malade furent tous normaux :

a) *Exploration métaboliques*

Ionogramme : normal

Calcémie : 95 mg/l

Phosphorémie : 44,5 mg/l

Phosphatases alcalines : 2,85 U.B.

Electrophorèse des protéines sanguines : normale

Absence d'Acide phényl pyruvique dans les urines

Chromatographie des acides aminés urinaires normale

Cholestérol sanguin : 2,05 gr

Lipides sanguins : 4,80 gr.

b) *Explorations endocriniennes :*

Exploration thyroïdienne par l'Iode 131 : fixation de 34 % à la 24ème heure.

Iode protidique : 6,9 gammas par 100 cc de plasma.

Métabolisme de l'iode normal avec fonctionnement actif du corp thyroïde qui se situe morphologiquement en position normale.

c) *Exploration surrénalienne :*

17 cetostéroïdes urinaires 1,5 mg/ 24 H

Corticoïdes cétogéniques en C 17 : 2,5 mg/ H

- Test à l'ACTH intraveineux : 25 unités

Les 17 OH CS plasmatiques passent de 7,7 gammas pour 100 cc de plasma à 56 gammas à 2 heures, 75 gammas à 4 heures, 84,5 gammas à 6 heures.

Test au métopirone

Les 17 CS passent de 1,2 à 3,6 mg.

Les 11 oxy 17 OH CS de 1,88 mg par 24 heures à 3,45

Les 11 desoxy 17 OH CS de 0,12 mg par 24 heures à 3,91

Les KGS de 1,75 mg/jour à 15 mg

Les 17 OH CS, de 2,07 à 5,37 mg

Les FSH sont inférieures à 5 unités

c) La chromatine sexuelle est de type masculin.

2) OBSERVATIONS PUBLIEES

I. — A. PRADER et H. WILLI

En 1961, les auteurs rapportent 14 observations non publiées en détail, 8 garçons et 6 filles âgés de plus de 2 ans chez lesquels les auteurs ont observé :

1) - un état de myotonie avec retard psycho-moteur

a - les mouvements fœtaux ont été faibles durant toute la grossesse et presque nuls pendant le dernier mois.

b - dans la plupart des cas, dès la naissance le nouveau-né a présenté un état d'anoxie.

c - l'hypotonie musculaire durant les premiers mois rend la vie difficile : elle est assez intense pour entraîner des troubles de la voix et de la succion. A l'extrême, le nourrisson ne présente aucun mouvement. Après quelques mois, l'enfant tête mieux, bouge et crie, mais dans tous les cas, on apprend que la station assise n'a été acquise qu'à 1 an et la marche à 2 ans.

d - Le Q.I. est à 40 - 50 généralement les enfants sont décrits « déboulinaires et contents ».

2) - Le syndrome morphologique est acquis vers l'âge de 2 ans. Il comporte : avec l'adiposité, un retard statural.

Dans la plupart des cas, les auteurs notent que le poids de naissance est inférieur à 3 kgs, bien que le nouveau-né ne soit pas né prématurément.

3) - Des anomalies génitales sont régulièrement retrouvées chez le garçon : petit penis, scrotum hypoplasique, cryptorchidie bilatérale. Chez les garçons, les gonades ectopiques deviennent atrophiques et à la puberté les gonadotrophines sont élevées. Chez les filles, la puberté semble se manifester normalement.

4) - Le diabète. Deux malades sur cinq suivis au-delà de l'âge de 12 ans ont présenté un diabète sucré entre 12 et 17 ans ; un troisième, des réactions paradiabétiques à l'âge de 15 ans. Ce diabète est stable, sans amaigrissement, ni tendance à l'acidose.

Cependant, le plus âgé des malades est mort à 28 ans de complications vasculaires.

Les nombreux examens biologiques pratiqués ont été normaux. Chez onze malades on a compté un nombre normal de chromosomes.

II. — Observation de B. M. LAURANCE, sous le titre de « Hypotonie, obésité, hypogonadisme et retard mental dans l'enfance ».

Au sujet de ces observations, nous n'avons qu'une publication qui nous apprend l'existence de 6 enfants ayant présenté une hypotonie néonatale considérable. Tous sont devenus obèses. Les testicules ne sont pas perçus, le scrotum est peu développé. Chez l'un des enfants on n'a pas trouvé les gonades à la laparotomie. Certains de ces malades ont des réactions paradiabétiques. Aucune anomalie chromosomique ni chromosomique n'est retrouvée.

III. — Observation de P. ROYER - N° 1 et 2.

Il s'agit de 2 cas familiaux Gisèle M. et Patrick M. sont frère et sœur. Dans les antécédents, une discrète adiposité maternelle est notée, un cousin et une cousine sont aussi assez gros. Il n'y avait pas d'autres enfants au moment de la publication.

1) - Gisèle M. est l'ainée. Après une grossesse pendant laquelle la mère signale qu'elle n'a perçu aucun mouvement fœtal, mais sans autre histoire, l'accouchement a lieu le 9-2-1954, à terme. Le poids de naissance est de 4 kgs. L'enfant présente un état de cyanose, adynamie immédiatement après la naissance. Le jour suivant elle fait des crises convulsives qui se répètent, fréquentes jusqu'au 6ème mois.

L'hypotonie néo-natale est telle que l'allaitement au sein est impossible. Ensuite on observe un retard de développement ; elle s'est tenue assise à 1 an, debout à 2 ans, a marché à 3 ans. Les premiers mots ont été prononcés vers 18 mois. Les parents disent qu'elle a toujours été plus petite et plus grosse que son âge.

Au moment de l'hospitalisation motivée par des troubles du comportement lors d'un traitement par l'extrait thyroïdien, Gisèle a 5 ans et 10 mois. Son poids est de 22 kgs (+ 40 %) et sa taille 101 cms (— 11 %). L'obésité touche surtout la face, le tronc, la racine des membres, mais respecte les extrémités.

Un an plus tard, l'obésité conserve ses territoires électifs. Le poids est de 30 kgs, la taille 107 cms.

L'hypotonie a persisté, elle s'accompagne d'une hyperlaxité ligamentaire. On note un genu valgum bilatéral. Les réflexes tendineux sont obtenus difficilement. Le Q I est à 80.

La glycémie est normale mais on met en évidence une hypersensibilité à l'insuline. Les organes génitaux externes sont normaux.

Tous les examens, sanguins, urinaires, radiologiques, électro encéphalographiques ont été normaux.

Les explorations thyroïdiennes et surrénaliennes se sont révélées normales.

Le sexe chromatinien était de type féminin.

2) - Connaissant l'état de Gisèle, on a observé son frère Patrick.

Pendant la grossesse, la mère a perçu des mouvements fœtaux, très faibles. Ce garçon est né trois semaines après terme, par forceps. Le poids de naissance : 4,270 kgs. Comme sa sœur, dès le 2ème jour, il présente des crises convulsives, jusqu'au 9ème jour. L'hypotonie est telle que l'enfant ne peut pas têter. Ensuite on note son retard moteur. La station assise est acquise à 12 mois, mais à 16 mois l'enfant ne sait pas encore s'asseoir seul et ne se tient pas debout.

A 6 mois, son poids est de 7,7 kgs, sa taille 61 cms. A 16 mois, 12,800 kgs, 72 cms. L'obésité intéresse tout le corps, ne respectant que les extrémités.

Les organes génitaux externes sont hypoplasiques, la verge petite, enfoncée dans la graisse, les testicules présents, mais de très petit volume.

Comme chez sa sœur, on met en évidence une hypersensibilité à l'insuline. Tous les examens à la recherche d'une étiologie sont négatifs.

3) - Béatrice B. D... a des antécédents héréditaires. Le grand-père et l'arrière-grand-père auraient eu une syphilis nerveuse. Un oncle paternel est schizophrène. Les parents sont normaux. Ils ont deux autres enfants en parfaite santé, mais deux cousins germains maternels sont retardés mentaux, l'un d'eux est mort à l'âge de 3 ans.

Pendant les dernières semaines de la grossesse, les mouvements fœtaux n'ont pas été perçus et Béatrice est née par accouchement provoqué, deux semaines après terme.

Le poids de naissance est de 2,950 kgs.

Elle a crié après quelques secondes sans réanimation.

L'hypotonie est assez intense pour gêner l'alimentation pendant au moins trois semaines. Il n'y a pas eu de convulsions. Le développement psychomoteur est retardé, à 11 mois, l'enfant ne se tient pas assise. Les premiers pas se situent après 2 ans. A partir de 6 mois, l'obésité se dessine, respectant toujours les extrémités : poids 8,5 kgs, taille 64 cms. A 29 mois, l'obésité atteint poids 17,200 kgs (+ 40 %). La taille est à la limite inférieure de la normale : 87 cms.

L'hypotonie est nette, généralisée.

Il y a un genu valgum bilatéral.

Les réflexes sont normaux.

Le retard chiffré par le QI à 70.

Les organes génitaux sont normaux.

A l'âge de 30 mois, l'électroencéphalogramme montre un tracé un peu lent sans anomalies paroxystiques. Les examens ont été normaux sauf à 25 mois, une fixation d'iode basse avant thyroostimuline, corrigée après stimuline, l'épreuve répétée 5 mois plus tard a été normale. Le corps thyroïde est en position normale, Il n'y a pas de trouble de la régulation glycémique.

4) - Madeleine R... a des antécédents héréditaires diabétiques : un grand-père et un arrière-grand-père ont présenté un diabète sucré vers l'âge de 50 ans. Tous les grands parents sont obèses et la mère, pendant sa première enfance a présenté une légère adiposité.

Madeleine est née le 20 mars 1949 à terme, pesant 3,150 kgs. Elle crie immédiatement et l'hypotonie néo natale n'est pas aussi nette que dans les observations précédentes. Les mouvements fœtaux avaient été perçus normalement. L'allaitement au sein est possible sans difficulté. Il n'y a pas eu de crises convulsives. Cependant la station assise n'a été acquise qu'après 1 an, debout après 20 mois et la marche à 2 ans et demi. L'enfant est signalée à cet âge comme petite et difforme.

A 4 ans et 4 mois, elle pèse 27,7 kgs et mesure 85 cms. A 10 ans, 42 kgs, 123 cms. A 11 ans et 1 mois, 50 kgs. L'obésité est monstrueuse, respecte les extrémités. L'âge osseux est normal.

Le retard psycho-intellectuel est considérable. Les premiers mots ont été dits à 15 mois, les premières phrases à 4 ans.

A 4 ans et demi, il a été impossible de la tester en raison de son extraordinaire apathie intellectuelle. A 11 ans, le QI est à 40.

A l'âge de 4 ans, une épreuve d'hyperglycémie provoquée a montré un tracé normal, à 10 ans un tracé de type paradiabétique. Depuis l'âge de 2 ans, ses parents avaient remarqué une polyphagie importante.

A l'âge de 11 ans, installation du diabète sucré. Ce diabète sans acido cétose a très bien réagi aux sulfamides hypoglycémisants (Tolbutamide).

A 11 ans, la pilosité sexuelle est discrète, il n'y a pas de développement mammaire.

IV. — Observation de E. M. BUHLER, R. ROSSIER, I. BODIS, V. VULLIET, U. K. BUHLER et G. STALDER publiée sous le titre suivant : « Translocation chromosomique chez un garçon retardé mental présentant une cryptorchidie »

G. J. est né en Juin 1955. Les antécédents héréditaires ne sont pas connus. Le père et la mère avaient 25 ans à la naissance de l'enfant.

Celui-ci a été placé dans une maison pour retardés mentaux et de là, envoyé à l'hôpital pour cryptorchidie et obésité.

A 6 ans et demi il mesure 99 cms. Son poids correspond à son âge chronologique. Les testicules ne sont pas palpables, le penis est petit et le scrotum non développé. Le retard mental est très accusé.

Tous les examens biologiques hormonaux ont été normaux sauf les épreuves dynamiques surrénaliennes : ni le metopiron, ni l'A C T H n'ont causé une augmentation de l'élimination des 17 CS et 17 OH CS.

A la laparotomie on a trouvé 2 gonades. La biopsie du testicule droit a montré l'absence complète de cellule de Leydig, Les tubes étaient petits et étroits avec de très rares spermatogonies. La membrane basale était normale.

Le sexe chromatinien est de type masculin.

Le sexe chromosomique montrait 45 chromosomes avec translocation probable au niveau des chromosomes 13 - 15.

V. — Observation de G. H. HOLMAN, A. M. DIEHL et R. BOLINGER.

Cette observation est signalée sous le titre « Hypotonie néonatale, Cryptorchidie, retard mental, obésité et prédiabète - un nouveau syndrome ? »

Il nous a semblé qu'un tel titre associant tous les éléments du syndrome de PRADER - LABHART - WILLI, dont l'existence n'était pas connue par l'auteur au moment de sa publication justifiait son intégration dans le cadre de la maladie qui nous occupe. Nous regrettons de ne pouvoir connaître les détails de l'observation qui a été présentée à la Soc. Ped. Res. en mai 1963.

VI. — Observations de H. G. DUNN - Observation de H. G. DUNN, D. K. FORD, W. AUERSBERG et J. R. MILLER.

1) C'est l'observation de DUNN publiée dans le cadre des hypotonies néonatales. La mère, d'origine allemande avait 24 ans, le père, de descendance irlandaise et écossaise 31 ans, à la naissance de l'enfant.

Il s'agit d'un garçon, né en mars 1958, dix jours après terme d'une cinquième grossesse. Les deuxième et troisième grossesses ont donné deux filles normales. La première et la quatrième se sont terminées dès le deuxième mois par une fausse couche.

L'enfant pesait 2,820 kgs à la naissance. Il a fallu le réanimer. Il était cyanosé, les pieds étaient oedémateux.

Dès les premiers jours, l'enfant est très hypotonique, tête faiblement. Le réflexe de Moro est très faible. A 3 mois, il commence à bouger spontanément.

Les réflexes ostéotendineux sont absents.

A 4 mois et demi, il pèse 5,60 kgs et mesure 61 cms.

Les testicules sont ectopiques.

A 2 ans et 7 mois, le Q I est à 80.

Le caryotype a montré une anomalie des chromosomes 21 - 22 petit chromosome supplémentaire.

2) Observations de H. G. DUNN et J. R. MILLER signalées sous le titre « Hypotonie congénitale avec hypogonadisme ».

Nous savons par H. FORSMANN qu'il s'agit de 3 cas, sans autre précision.

VII. — Observation de H. FORSSMAN et B. HAGBERG

Il s'agit d'un garçon de dix ans, dont la mère est roumaine et le père suédois.

Il a deux sœurs plus âgées que lui et un frère plus jeune qui sont normaux.

La naissance a eu lieu quatre semaines après terme. Poids : 2,850 kgs.

L'hypotonie a été assez importante pour entraîner des troubles de l'alimentation dans la période néonatale.

A 1 an, il pèse 9,6 kgs, mesure 72 cms. Il ne tient pas sa tête, ne se tient pas assis. A 2 ans, il reste assis mais ne sait pas s'asseoir seul. Il n'a marché qu'à 9 ans. A 10 ans, il pèse 24 kg et mesure 116 cms. L'obésité siège sur les fesses, cuisses, partie inférieure de l'abdomen.

Les extrémités sont petites, minces.

On note quelques dysmorphies : absence de cartilage au niveau de l'oreille externe, mauvais développement du maxillaire inférieur, palais ogival.

L'enfant est depuis sa première enfance dans une maison pour retardés mentaux. A dix ans il ne parle pas.

On dit de lui qu'il est affectueux et se conduit comme un enfant de 1 an.

Les testicules ne sont pas perçus, à la place du scrotum une zone de peau scrotale peu développée.

Parmi les nombreux examens pratiqués, l'hyperglycémie provoquée par voie IV, et la même épreuve après cortisone IM ont été de type paradiabétique.

Les 17 CS et 17 OH CS sont bas avant et après ACTH et metopiron. Les F S H sont à moins de 2 unités souris. Les chromosomes sont normaux.

VIII. — Observation de J. ROGET, Cl. MOURIQUAND, Y. BERNARD, J. PATET, J. ROBERT et C. GILLY.

Publiée sous le titre : « Syndrôme associant adiposité, cryptorchidie et retard mental, accompagné d'une aberration chromosomique ».

Gérard M... est né le 9 avril 1949 de parents en bonne santé. Son frère aîné est normal. L'enfant est né au huitième mois de la grossesse pendant laquelle la mère a remarqué la faiblesse des mouvements fœtaux. Le poids de naissance était de 1,500 kgs et le nouveau-né a du être réanimé. La période néonatale a été troublée, l'adynamie, l'hypotonie ont persisté pendant la première enfance, retardant la marche qui n'a été possible que vers l'âge de 5 ans.

Le retard psycho-intellectuel s'est accentué : les premiers mots n'ont été prononcés que vers 5 à 6 ans.

L'obésité est nettement remarquée. Au même moment, à 6 ans, l'enfant pèse 32 kgs et mesure 112 cms.

Au moment de l'hospitalisation en 1962, ce garçon a treize ans et demi. L'obésité est monstrueuse, 109 kgs, généralisée, mais encore plus accentuée au niveau de l'abdomen qui retombe en avant sur le pubis, et au niveau des racines des membres. Les extrémités sont respectées, l'acromicrie nette. A l'examen génital, la verge est petite et les testicules non perçus.

Le QI est à 44.

Les examens pratiqués ont montré l'absence du trouble du métabolisme glucidique : glycémie, épreuves d'hyperglycémie provoquée, hypoglycémie insulinique sont normales, absence également de troubles thyroïdiens.

Les 17 CS urinaires sont à 10,5 mg/24 H

Les 17 OH CS urinaires à 7,6 mg/24 H

Les F S H inférieures à 2 unités souris.

Le sexe chromatinien est de type masculin.

L'étude des chromosomes a montré l'existence d'une population de cellules : 24,5 % des cellules étudiées portent d'un chromosome supplémentaire dont les caractères morphologiques le rapprochent des éléments de la série 13 - 15.

Les auteurs rapprochent leur observation du syndrome PRADER - LABHART - WILLI sans en affirmer l'authenticité. Elle nous paraît pouvoir entrer dans le cadre de la maladie.

CHAPITRE II

DESCRIPTION CLINIQUE

Le syndrome de PRADER - LABHART - WILLI se définit comme un syndrome associant « retard mental, retard statural, hypotonie musculaire, hypogonadisme et diabète sucré ».

I. — Retard psycho-moteur et hypotonie musculaire.

1) **Le retard mental** est noté chez tous les malades. Le mauvais développement psychique est remarqué assez tôt par les parents. Quelques enfants sont dans des maisons pour retardés mentaux depuis leur première enfance (FORSSMAN, BUHLER). Les premiers mots sont dits tardivement, 15 mois pour le plus précoce (ROYER), 5 ans (MOURIQUAND). Certains ne parlent pas du tout (FORSSMAN, observ. personnelle). Du point de vue caractériel, ces enfants sont dits gentils, affectueux (PRADER, FORSSMAN, observ. personnelle).

Le quotient intellectuel varie de 20 - 50 (FORSSMAN, PRADER, ROYER, MOURIQUAND, observ. personnelle) à 70 - 80 (DUNN, ROYER).

2) **L'hypotonie musculaire** ne fait défaut que dans un cas (ROYER). En effet, cette hypotonie revêt une telle intensité que, devant ces nouveaux-nés dans l'impossibilité de têter, crier, remuer les membres, on a pu penser parfois à une myatonie congénitale (PRADER) et d'ailleurs un malade a été présenté dans le cadre des hypotonies néonatales. Souvent la mère a remarqué la faiblesse des mouvements fœtaux.

Dans presque tous les cas, cette hypotonie et les troubles cérébraux ont déterminé une gêne pour l'alimentation. Pour plu-

sieurs, on a du renoncer à l'allaitement au sein, le nouveau-né n'ayant pas la force de têter (ROYER). Cette hypotonie conditionne aussi la faiblesse de la voix.

Les mouvements sont absents pendant les premières semaines. Plus tard, une amélioration se produit. Ce nourrisson peut crier et bouger mais l'hypotonie persiste, moins importante, responsable certainement en partie du retard moteur. Les réflexes tendineux sont souvent très faiblement obtenus au cours des premiers mois, par la suite, ils sont normalement retrouvés. De même, caractère normal de l'électro myogramme quand il a été pratiqué.

3) **Le retard moteur.** En effet la station assise n'est acquise qu'à 1 an, et la marche à 2 ans (PRADER) à 5 ans (MOURIQUAND), dans un cas extrême, la station assise n'est acquise qu'à 2 ans, la marche à 9 ans (FORSSMAN).

II. — L'obésité et le retard statutal.

1) **L'obésité** est presque constante. Le poids de naissance est en général inférieur à 3 kgs, bien que la naissance survienne le plus souvent à terme (PRADER). Cependant, dans les cas de ROYER, le poids de naissance est excessif. L'obésité dans presque tous les cas est constituée dès la fin de la première année. Elle est modérée ou monstrueuse (ROYER, MOURIQUAND), mais respecte toujours les extrémités. Les territoires électifs de l'adiposité sont la partie inférieure de l'abdomen, les fesses, la partie supérieure des cuisses et, quand le poids de l'enfant n'est pas très augmenté, cette répartition donne au malade un aspect de « vieille femme » caractéristique (FORSSMAN, observ. personnelle).

Cette obésité est d'autant plus nette que le retard de taille est plus accentué.

2) Généralement le **retard statutal** est discret, voisin de 10 % (ROYER 3 observ. - 10 % - 11 % - 9 % ; BUHLER - 13 % ; FORSSMAN - 14 %). Quelques malades ont une taille normale. (ROYER une observ. et obs. personnelle). L'acromicrie est nette, retrouvée dans pratiquement toutes les observations. Dans plusieurs cas, des anomalies morphologiques malformatives sont par ailleurs notées : manque de modelé de l'oreille, caractère « dégénératif » du petit

doigt, syndactylie partielle, plis palmaires très accentués, palais ogival (PRADER, FORSSMAN, observ. personnelle). Ces anomalies ne sont pas constantes.

III. — Les anomalies génitales.

Chez la fille, les organes génitaux extérieurs sont morphologiquement normaux. L'âge des sujets de ce sexe rapportés dans la littérature ne permet pas de se faire une idée très précise sur la manière dont se déroule la puberté. Nous ne pouvons que noter l'opinion de PRADER selon laquelle « la puberté semble se dérouler normalement ».

Chez le garçon, au contraire, les anomalies génitales sont la règle : on note une cryptorchidie uni ou bilatérale. Quand il n'y a pas d'ectopie, les testicules sont petits, le scrotum est hypoplasie, la verge petite.

Dans 2 cas, il y a eu une laparotomie : dans le premier cas, on n'a pas retrouvé les gonades (LAURANCE). Dans le second cas, les gonades étaient présentes. On a noté : absence complète de cellules de LEYDIG, tubes petits et étroits avec de très rares spermatogonies, la membrane masale était normale (BUHLER - âge du malade : 6 ans). L'âge des malades publiés ne permet pas d'avoir une idée précise sur la réalité et la qualité des fonctions génitales post pubertaires mais il semble logique de faire à ce sujet les plus grandes réserves.

IV. — Le diabète et les troubles de la régulation glycémique.

1) **Le diabète** n'est pas constamment observé mais il nous apparaît qu'il a une valeur séméiologique considérable pour établir le diagnostic de la maladie : autant il est hasardeux d'affirmer le diagnostic de syndrome de PRADER - LABHART - WILLI chez un sujet qui se présente comme un « encéphalopathe » hypotonique et obèse, autant ce diagnostic devient très probable si les troubles précédents sont associés à un diabète sucré et cependant quatre malades seulement ont, à l'âge de la publication de leur cas, un diabète confirmé (PRADER 2 observ., ROYER, observ. personnelle). Ce diabète dans 3 cas a été découvert après l'âge de 11 ans (ROYER, PRADER 2 observ.). Dans notre observation, beaucoup plus précocement, à l'âge de 26 mois.

Dans un cas (ROYER 4ème observ.) on a noté successivement à l'âge de 4 ans, des épreuves normales ; à 10 ans une courbe paradiabétique à l'hyperglycémie provoquée par voie orale ; à 11 ans le diabète sucré réel.

Ce diabète sucré ne s'accompagne habituellement pas d'amaigrissement ni d'acidocétose et son équilibration par l'insuline est en général facile. Dans deux cas, PRADER d'une part, ROYER d'autre part, ont pu traiter avec succès un tel diabète par la tolbutamide ce qui contribuerait à faire de ce diabète une forme symptomatique et évolutive assez particulière des diabètes infantiles. Cependant ce caractère de sensibilité à la tolbutamide n'est probablement pas constant puisque dans notre observation ce sulfamide n'a pas permis de supprimer l'insuline. Par ailleurs, la stabilité et la moyenne intensité de ce diabète ne sont pas des garants de bénignité puisque dans un cas (PRADER), le malade est mort de complications vasculaires à l'âge de 28 ans soit après 11 ans d'évolution diabétique. En somme, et d'après les observations jusque là publiées, le diabète du syndrome de PRADER - LABHART - WILLI évoluerait plutôt comme le diabète grave de l'adulte obèse que comme les formes habituelles du diabète infantile.

Ce diabète réel et complet ne représente pas l'ensemble des troubles de la régulation glycémique susceptible d'être observé dans ce syndrome : si l'on peut facilement en rapprocher des courbes de type paradiabétiques observées au moins chez quatre sujets (PRADER, HOLMAN, FORSSMAN, LAURANCE) en supposant que ces individus évolueront secondairement vers le diabète vrai, il est plus difficile d'interpréter les cas (ROYER 2 observ.) qui présentaient au contraire, peut-être des manifestations hypoglycémiques, en tous cas, sûrement une hypersensibilité à l'insuline correctible par l'A C T H.

EVOLUTION

La marche générale de la maladie d'après les observations publiées peut être schématisée de la façon suivante :

- 1) La période néonatale est dominée par l'**hypotonie**. Cette hypotonie est responsable, en partie, des troubles rapportés dès la naissance, nécessitant parfois une réanimation, puis, des difficultés de l'alimentation.

2) Dès le deuxième, troisième mois, le nourrisson évolue comme un « encéphalopathe ». Les parents s'inquiètent dès cette période de ce **retard du développement psycho-intellectuel** qui ne va d'ailleurs que s'accroître, ces malades seront souvent retrouvés dans des Maisons pour retardés mentaux. En même temps l'hypotonie persiste et le **retard moteur** s'accuse.

3) Par la suite, les **anomalies génitales associées à l'obésité** inquiètent l'entourage vers l'âge de 5 ou 6 ans, mais si la puberté paraît cliniquement se dérouler normalement (PRADER), l'absence de gonades à la laparotomie rencontrées dans un cas (LAURENCE) laissent prévoir qu'il n'en est pas toujours ainsi.

Pour le moment aucun malade n'a procréé.

4) C'est le **diabète** qui conditionne le pronostic vital. Il est en général d'apparition tardive (3 cas après 11 ans). Sur les 4 malades atteints de diabète l'un est mort à 28 ans, après 11 ans d'évolution diabétique.

CHAPITRE III

ETIOLOGIE ET DISCUSSION PATHOGENIQUE

A) - CIRCONSTANCES ET DONNEES ETIOLOGIQUES

L'étude des conditions étiologiques apporte les éléments suivants :

1) **Sexe** - Sur 24 observations dont le sexe est connu, nous comptons 9 filles et 15 garçons. En fait le plus grand nombre de garçons n'est pas significatif : les observations sont trop peu nombreuses d'une part, et d'autre part (FORSSMAN) l'hyoplasie génitale facilite probablement le diagnostic chez le garçon.

2) **Antécédents** familiaux

De l'étude des antécédents nous pouvons retenir les faits suivants :

Les deux premiers cas de ROYER sont frère et sœur. Il s'agit du seul cas familial observé dans la littérature actuellement.

Le 3ème cas de ROYER a deux cousins germains retardés mentaux, l'un d'eux est mort à l'âge de 3 ans.

Le 4ème cas de ROYER a des antécédents diabétiques. De plus, ses parents sont consanguins, issus de cousins germains.

Dans notre cas, aucun antécédent pathologique n'a pu être retrouvé.

3) **Chromosomes**

Dans 22 cas, un caryotype a été pratiqué et chez trois malades on a découvert une anomalie chromosomique :

Le malade de DUNN est porteur d'une aberration avec petit chromosome supplémentaire 21 - 22.

La formule chromosomique du malade de BUHLER montre la formule suivante :

43 autosomes + X Y soit 45 chromosomes, par translocation probable 13 - 15.

Le malade de MOURIQUAND entre dans le cadre des mosaïques : 24,5 % des cellules étudiées sont porteur d'un chromosome supplémentaire dont les caractères morphologiques le rapprochent des éléments de la série 13 - 15.

Il s'agit donc chaque fois d'anomalies différentes.

Dans les autres cas, il semble qu'on ait trouvé un nombre normal de chromosomes et la maladie apparaît comme sporadique.

4) Facteurs exogènes

Jusqu'à présent nous n'avons trouvé aucun indice permettant de penser à une embryopathie infectieuse ou toxique.

Aucun examen pratiqué n'a permis d'orienter les recherches vers une cause spéciale.

En somme ces recherches étiologiques sont très décevantes.

L'hypothèse d'une maladie héréditaire familiale semble peu probable (deux cas dans la même fratrie ROYER).

Les deux sexes semblent également touchés.

Enfin des anomalies chromosomiques sont possibles, retrouvées chez 3 malades (DUNN, BUHLER, MOURIQUAND) mais chaque fois il s'agit d'une anomalie différente. Dans 13 observations au moins les chromosomes sont normaux.

B) - DISCUSSION PATHOGENIQUE

En face de cette affection associant des manifestations neurologiques, des troubles métaboliques, des perturbations endocriniennes, il va de soi que les hypothèses pathologiques ont été nombreuses.

Les uns incriminent, comme facteur déterminant initial, un trouble du métabolisme glucidique, les autres, faisant jouer un rôle de premier plan à l'atteinte cérébrale. Toute discussion paraît prématurée car aucune étude n'a permis d'approcher la solution du problème. Il nous apparaît quant à nous, qu'il est peu probable que les différents éléments du syndrome soient réunis entre eux par des relations de cause à effet mais qu'ils relèvent d'une association non fortuite dont il serait satisfaisant de trouver l'explication génique ou chromosomique.

CHAPITRE IV

NOSOLOGIE

L'individualisation d'un nouveau syndrome sur des bases purement symptomatiques est toujours une tâche difficile. Aussi, devons-nous après d'autres auteurs, examiner les liens de parenté ou au contraire les motifs de distinction qui rapprochent ou qui séparent le syndrome de PRADER - LABHART - WILLI d'entités mieux connues ou assez voisines.

1) Le syndrome de PRADER - LABHART - WILLI a en commun avec le syndrome de LAURENCE - MOON - BIEDL les éléments suivants : l'obésité, le retard mental, les dystrophies génitales.

Dans les deux syndromes, l'obésité débute volontiers tôt, siège dans les mêmes territoires et respecte les extrémités qui sont courtes et petites. Les dystrophies génitales sont les mêmes : cryptorchidie, ectopie testiculaire unilatérale, testicules atrophiques, verge petite. Le retard mental est précoce et variable, pratiquement toujours observé.

Des symptômes les séparent :

Pour le syndrome de LAURENCE - MOON - BIEDL, la rétinite pigmentaire et la polydactylie ; pour le syndrome de PRADER - LABHART - WILLI, le diabète et l'hypotonie musculaire néonatale.

Cependant la rétinite pigmentaire peut être d'apparition tardive. Pour certains auteurs, elle ne serait pas indispensable et pourrait même être remplacée par d'autres syndromes oculaires : colobome de l'iris (BIEMOND) microphthalmie (CAVALLACI, CIOTOLA), Solobome de la macula (SORSBY), forte myopie (MOLITCH, GLADEN, PIGOTT), atrophie optique (VAN BOGAERT).

D'autres anomalies non oculaires pourraient remplacer la rétinite ou s'ajouter aux éléments du syndrome par exemple la surdité.

La polydactylie n'est pas absolument constante dans le syndrome de LAURENCE - MOON - BIEDL. Une syndactylie (observée parfois dans le syndrome de PRADER - LABHART - WILLI) peut la remplacer.

L'authenticité de syndromes de LAURENCE - MOON - BIEDL incomplets sans polydactylie et sans rétinite pigmentaire s'appuie sur les observations, soit du syndrome complet chez les collatéraux, soit de la présence de l'un ou l'autre symptôme à l'état isolé chez les ascendants.

Parallèlement le diabète est un élément diagnostique du syndrome de PRADER - LABHART - WILLI, mais ce diabète d'une part n'est pas constamment retrouvé : sur les 33 cas nous avons compté 4 diabètes et au minimum 5 états paradiabétiques.

De façon certaine, 24 malades ne présentent pas de troubles patents de la régulation glycémique, d'autre part 3 fois sur 4 ce diabète est découvert après l'âge de 11 ans. Il est donc difficile d'affirmer le diagnostic avant son installation et ceci d'autant plus que des troubles de la régulation glycémique et même diabète sucré ont été décrits dans quelques rares cas de syndrome de LAURENCE - MOON - BIEDL et dans des syndromes voisins (ROYER).

Dans la famille décrite par SOLI COHEN et WEISS, les parents étaient normaux. Quatre de leurs enfants sur huit sont malades : deux garçons et deux filles qui ont tous les quatre une obésité, un déficit mental, une dystrophie génitale, une rétinite pigmentaire atypique. Deux d'entr'eux présentent une polydactylie et une tolérance aux hydrates de carbone diminuée.

2) Des syndromes voisins ont été décrits :

a) les cas décrits par WEISS, LURIE et LEVY dans lesquels la rétinite pigmentaire est remplacée par une surdité, des troubles de la régulation glycémique ont aussi été notés.

b) ALSTROM et ALLGREEN ont publié l'observation d'un malade qui présentait une obésité, une dégénérescence rétinienne atypique, une surdité neurogène bilatérale, une dystrophie génitale avec gonadotrophines élevées ; à la biopsie testiculaire : aplasie de la lignée germinale et sclérose tubulaire. Le sexe chromatinien

est de type masculin. A noter que le quotient intellectuel chez ce malade était normal. Enfin l'hyperglycémie provoquée a montré une courbe de type paradiabétique. Deux cousins de ce malade présentent les mêmes signes : dégénérescence rétinienne, surdité, dystrophie génitale, obésité, absence de retard mental. Un diabète sucré a été découvert chez l'un âgé alors de 27 ans. Il est mort cinq ans plus tard en insuffisance rénale.

Cependant, bien que nous ne puissions pas donner de chiffres, il semble que la fréquence du diabète et des troubles paradiabétiques dans le syndrome de PRADER - LABHART - WILLI soit nettement plus élevée par rapport à celle du diabète dans le syndrome de LAURENCE - MOON - BIEDL et syndromes apparentés. En effet environ un tiers des malades avec le syndrome de PRADER - LABHART - WILLI, ont des troubles de la régulation glycémique ; étant donné leur âge et l'âge d'apparition habituel de ces troubles, nous pouvons penser que ce nombre ne pourra qu'augmenter.

L'hypotonie musculaire néonatale est un autre élément qui ajoute à l'authenticité du syndrome car elle paraît un symptôme important qui peut dominer la scène clinique pendant la période néonatale, différente de la simple hypotonie des encéphalopathies.

En somme, s'il est assez possible que les études ultérieures permettent d'intégrer le syndrome de PRADER - LABHART - WILLI dans un vaste cadre général comportant aussi le syndrome de LAURENCE - MOON - BIEDL et les syndromes apparentés, les particularités symptomatiques et évolutives de l'affection nous paraissent actuellement suffisantes pour rendre légitime au moins son individualisation clinique.

CŒCLUSIONS

1) Le syndrome de PRADER - LABHART - WILLI associe plusieurs éléments symptomatiques :

a) un retard mental constant et souvent important, qui se manifeste dès la première année.

b) une hypotonie musculaire, dont l'importance est la plus grande à la période néonatale et qui détermine conjointement à l'insuffisance psycho-intellectuelle, un important retard moteur.

c) une obésité souvent monstrueuse, parfois modérée, dans tous les cas, prédominant dans la partie inférieure de l'abdomen et la région fessière et respectant les extrémités.

e) un retard statural modéré,

f) une cryptorchidie uni ou bilatérale avec région scrotale hypoplasiee.

g) et dans un tiers des cas, des troubles de la régulation glycémique de type paradiabétique ou diabète vrai.

2) 33 cas sont connus. Pour le moment, l'étiologie reste mystérieuse. Dans 3 cas une anomalie chromosomique de type variable a été découverte.

La pathogénie est de même inconnue.

Les rapports avec le syndrome de LAURENCE - MONN - BIEDL sont étudiés, le syndrome de PRADER - LABHART - WILLI s'en distingue aisément.

Vu : Le Doyen :
J.-F. CIER

Le Président de la Thèse :
Pr. JEUNE

Vu et permis d'imprimer.
LYON, le 24 mai 1965

LE RECTEUR, PRESIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITE :
M. Pierre LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ALSTROM (C.H.), HALLGREN (B.), NILSSON (L.B.) et ASANDER (H.) — *Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness* Acta psychiat. et neurol., scandinav., 34 suppl. 129, 1959.
- 2 BUHLER (E.M.), ROSSIER (R.), BODIS (I.), VUILLET (V.), BUHLER (U.K.), et STALDER (G.) — *Chromosomal translocation in a mentally deficient child with cryptorchidism*. Acta pediat. 52 : 177, 1963.
- 3 DUNN (H.G.), FORD (D.K.), AUERSPERG (N.) et MILLER (J.R.) — *Benign congenital hypotonia with chromosomal anomaly*. Pediatrics, 28 : 578, 1961.
- 4 DUNN (H.G.) and MILLER (J.R.) : *Benign congenital hypotonia with hypogonadisme*. Meeting of the Amer. Pediat Soc. May 1963.
- 5 FORSSMAN (H.), and HAGBERG (B.). — *PRADER - WILLI syndrome in boy of ten with prediabetes*. Acta Paediat. 53 : 70, 1964.
- 6 GABILAN (J.C.) — *Syndrome de PRADER, LABHART et WILLI* (in Journée de Pédiatrie, 1 vol. Paris, 1962 p. 179.
- 7 HOLMAN (G.H.), DIEHL (A.M.) and BOLINGER (R.). — *Neonatal hypotonia, cryptorchidism, unsuspected hypoglycemia, mental retardation, juvenile obesity and prediabetes - a new syndrome*. Soc. Ped. Res. May 1963.
- 8 LAURANCE (B.M.) — *Hypotonia, obesity, hypogonadism and mental retardation in childhood*. Arch. Dis. Childhood, 38, 690, 1961.
- 9 PRADER (A.), LABHART (A.), et WILLI (H.). — *Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonie-artigen Zustand im Neugeborenenalter*. Schweiz. med. Wschr. 86 : 1260, 1956.
- 10 PRADER (A.) et WILLI (H.) — *Das Syndrom von Adipositas, Muskelhypotonie, Hypogonitismus, Hypogonadismus and Diabetes mellitus mit « Myotonie » Anamnese*. Verh. 2 int Kongr. psych. Entw. Stör. Kindes. Alt, Wien 1961 : Part. I : 353, 1963.
- 11 ROGET (J.), MOURIQUAND (C.), BERNARD (Y.), PATET (J.), JOBERT (J.), et GILLY (C.). — *Syndrome associant Adiposité Cryptorchidie et Retard mental, accompagné d'une aberration chromosomique*. Pédiatrie 20. 295 1965.
- 12 ROYER (P.). — *Le diabète sucré dans le syndrome de WILLI - PRADER*. Journées annuelles de Diabétologie 4 : 91, 1963.
- 13 SOLIS-COHEN (J.), et WEISS (E.). — *Dystrophia adiposogenitalis, with atypical retinitis pigmentosa and mental deficiency*. Am. J.M. Sc., 169, 489, 1925.
- 14 WEISS (E.). — *Cerebral adiposity with nerve deafness mental deficiency and genital dystrophy*. Am. J.M. Sc., 183, 268, 1932.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE I	
Les Observations	15
Observations publiées	17
CHAPITRE II	
Description clinique	25
CHAPITRE III	
Etiologie et Discussion pathogénique	31
CHAPITRE IV	
Nosologie	35
CONCLUSIONS	38
BIBLIOGRAPHIE	39

